

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-95738

(43)公開日 平成10年(1998)4月14日

(51)Int.Cl. ^a	識別記号	F I	
A 6 1 K 47/16		A 6 1 K 47/16	E
9/00		9/00	V
45/00		45/00	
47/34		47/34	E

審査請求 未請求 請求項の数1 O.L (全 9 頁)

(21)出願番号 (22)出願日 特許法第30条第1項適用申請有り 平成8年3月5日 日本薬学会第116年会組織委員会発行の「日本薬学会第116年会講演要旨集4」に発表	(71)出願人 392023511 株式会社ティ・ティ・エス技術研究所 東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号 (72)発明者 森本 雅憲 埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号 (72)発明者 杉林 堅次 埼玉県坂戸市西坂戸4丁目9番22号 (72)発明者 夏目 秀視 埼玉県鶴ヶ島市上広谷8-4 鶴ヶ島ニューライフマンション113号 (72)発明者 岩田 晴子 神奈川県横浜市泉区和泉町4572-12 (74)代理人 弁理士 稲木 次之 (外1名) 最終頁に続く
---	---

(54)【発明の名称】 経粘膜吸収製剤用組成物

(57)【要約】

【課題】 生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体のほとんどは、肝臓での初回通過代謝を防げたとしても薬物の血中濃度が治療域に達するための有効な吸収性を得ることが難しく、特に、高分子量の医薬品は分子量依存的に吸収量が低下する。それゆえ、これらの薬物の治療効果を経粘膜的に得るためには、物の粘膜透過性を促進、制御する物質を含む製剤を提供する。

【解決手段】 難吸収性薬物、その塩又はその誘導体に、アルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加した経粘膜吸収製剤用組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 難吸収性薬物、その塩又はその誘導体に、アルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加したことを特徴とする経粘膜吸収製剤用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、難吸収性薬物、その塩又はその誘導体に、添加剤としてアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を用いた経粘膜吸収製剤用組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】現在多くの薬物は、主に注射剤または経口剤で投与されている。前者は速効性を期待したり、他の剤形からでは効果的な体内への吸収が得られにくい薬物に用いられている。後者は、消化管環境や肝臓での代謝を比較的受けにくい薬物や製剤学的な工夫により好まさる効果を受けにくくした薬物に用いられている。しかし、注射のような侵襲的投与は痛みを伴い、技術も要する。また、ホルモンや高分子量のペプチド、タンパク質といった生理活性物質の医薬品の消化管粘膜からの吸収は一部の医薬品を除いて乏しく、かつ酵素安定性が悪いため注射剤が弊用されている。そこで、近年、目、鼻、肺、直腸などの粘膜吸収が注目されるようになった。肝臓の初回通過代謝の回避や低代謝環境が大きな利点であり、一部では全身作用性の医薬品の成功例もみられる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体のほとんどは、肝臓での初回通過代謝を防げたとしても薬物の血中濃度が治療域に達するための有効な吸収性を得ることが難しく、特に高分子量の医薬品は分子量依存的に吸収量が低下する。それゆえ、これらの薬物の治療効果を経粘膜的に得るためにには、薬物の粘膜透過性を促進、制御する物質を含む製剤の開発を必要とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上述の状況に鑑みて、種々研究を重ねた結果、難吸収性の物質にアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加した経粘膜吸収製剤用組成物が難吸収性物質の高い粘膜透過速度が得られることを見い出した。

【0005】本発明は、上記知見に基づいて発明されたもので、生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体を粘膜を通じて効果的に吸収せしめることを目的とし、これら薬物とアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を含有することを特徴とする経粘膜吸収製剤用組成物にかかるものである。

【0006】本発明に用いられる生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体としては、抗生物質としては、例えば、パンコマイシン、セファロジン、セファロチノンNa、カルベニシリンNa、ビペラシリン

Na、ベンジルベニシリンK；あるいは生理活性物質（ペプチド及び蛋白質）としては、例えば、卵胞刺激ホルモン、その塩又はその誘導体、卵胞ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、エストラジオール、エストリオール、これらの塩又はこれらの誘導体、黄体ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、プロゲステロン、クロルマジノン、ジメチステロン、これらの塩又はこれらの誘導体、ブセレリン、その塩又はその誘導体、男性ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、テストステロン、フルオキシメステロン、エピチオスタノール、これらの塩又はこれらの誘導体、蛋白同化ステロイド、例えば、メスターон、スタノロゾール、ナンドロロン、オキシメトロン、メテノロン、これらの塩又はこれらの誘導体、視床下部ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、ゴナドレリン、プロチレリン、ソマトレリン、コルチコレリン、これらの塩又はこれらの誘導体、下垂体前葉ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、ヒト成長ホルモン、ソマトロビン、これらの塩又はこれらの誘導体、カルシウム代謝薬、その塩又はその誘導体、副腎皮質ホルモン、その塩又はその誘導体、副腎皮質刺激ホルモン、その塩又はその誘導体、性腺刺激ホルモンまたはその誘導体、例えば、胎盤性性腺刺激ホルモン、下垂体性腺刺激ホルモン、血清性性腺刺激ホルモン、これらの塩又はこれらの誘導体、排卵誘発薬、その塩又はその誘導体、下垂体後葉ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、オキシトシン、バソプレシン、デスモプレシン、これらの塩又はこれらの誘導体、甲状腺ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、乾燥甲状腺、カルシトニン、サケカルシトニン、エルカトニン、これらの塩又はこれらの誘導体、唾液腺ホルモン、副腎ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、グルカゴン、インスリン、これらの塩又はこれらの誘導体、抗甲状腺薬、ナトリウム利尿ペプチドまたはその関連物質、またはその誘導体、リュープロレリン、その塩又はその誘導体、メラニン細胞刺激ホルモンまたはその関連物質、またはその誘導体；あるいはニューロペプチド、例えば、エンドルフィンまたはその関連物質、またはその誘導体、エンケファリンまたはその関連物質、またはその誘導体、ネオエンドルフィンまたはその関連物質、またはその誘導体、サブスタンスPまたはその関連物質、またはその誘導体、ニューロキニンまたはその関連物質、またはその誘導体、ニューロジンまたはその関連物質、またはその誘導体、ポンペジン、ソマトスタチン、その塩又はその誘導体、コレストキニン-8、ガストリン、VIP、モチリン、セクレチン、アンギオテンシンまたはその関連物質、またはその誘導体、ブラジキニン、キュートルフィン、ニューロテンシン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、デルタ睡眠誘発ペプチド、ニューロペプチドY；あるいは高分子量物質、例えば、イヌリン、デキストラン、その塩又はその誘導体、ヘパリン、その塩又はその

誘導体、免疫抑制薬、その塩又はその誘導体、例えば、シクロスボリン、FK506、グスペリムス、これらの塩又はこれらの誘導体、免疫賦活（強化）薬、その塩又はその誘導体、例えば、インターフェロン、その塩又はその誘導体、糖類、纖維質、ヒアルロン酸、アルブミン、グロブリン、ポリアミノ酸；あるいは代謝酵素、分解酵素、これらの塩又はこれらの誘導体；あるいはサイトカイン、例えば、インターロイキン類、腫瘍壞死因子、コロニー刺激因子、例えば、顆粒球・マクロファージ刺激因子、マクロファージ刺激因子、顆粒球刺激因子、エリスロポエチン、増殖因子、例えば、上皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン様増殖因子；あるいはエイコサノイド、例えば、プロスタグラジン、トロンボキサン、ロイコトリエンまたはこれらの関連物質および誘導体；あるいはビタミン薬、例えば、脂溶性ビタミン、その塩又はその誘導体、水溶性ビタミン、その塩又はその誘導体が挙げられる。

【0007】本発明に用いられるアルギニンとしては、好ましくはL-アルギニンであり、配合量としては、0.5～20.0w/v%、好ましくは、1.0～10.0w/v%、特に3.0～7.0w/v%である。

難吸収性薬物、その塩又はその誘導体	0.5～50.0w/v%
L-アルギニンまたは	3.0～7.0w/v%
ポリ-L-アルギニンまたは	0.5～2.0w/v%
ポリ-L-アルギニン塩酸塩または硫酸塩	0.5～2.0w/v%
生理食塩液または緩衝液	43.0～99.0w/v%

本発明による経粘膜吸収製剤用組成物は、例えば、ポリ-L-アルギニン塩酸塩または硫酸塩を生理食塩液または緩衝液に溶解させ、これに難吸収性薬物、その塩又はその誘導体を溶解または分散させ、そして混合することによって製造することができる。

【0013】本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の生理食塩液または緩衝液の代わりに、賦形剤、例えば、多糖類、セルロースまたはその誘導体；結合剤、例えば、セルロースまたはその誘導体；崩壊剤、例えば、乳糖、セルロースまたはその誘導体を、単独、もしくは2種以上加えることができる。

【0014】本発明による経粘膜吸収製剤用組成物は、医療用の液剤、スプレー剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、坐剤に加えることができる。このとき、本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の生理食塩液または緩衝液は、必ずしも加える必要はない。

【0015】本発明による経粘膜吸収製剤用組成物は、

【0008】本発明に用いられるポリアルギニン（ポリ体）としては、好ましくはポリ-L-アルギニンであり、分子量は、1,000～1,000,000、好ましくは、5,000～15,000であり、配合量は、0.01～10.0w/v%、好ましくは、0.1～5.0w/v%、特に、0.5～2.0w/v%である。

【0009】本発明に用いられるポリアルギニン（ポリ体）の塩としては、塩酸塩及び硫酸塩であり、好ましくは、ポリ-L-アルギニンの塩酸塩または硫酸塩であり、分子量は、1,000～1,000,000、好ましくは、5,000～15,000であり、配合量は、0.01～10.0w/v%、好ましくは、0.1～5.0w/v%、特に、0.5～2.0w/v%である。

【0010】これらの生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体、アルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩は、いずれも単独で、または2種以上合わせて用いることができる。

【0011】これらの成分からなる経粘膜吸収製剤用組成物は、鼻粘膜、眼粘膜、口腔粘膜、肺粘膜、腔粘膜、消化管粘膜、例えば、胃粘膜、小腸粘膜、大腸粘膜、直腸粘膜からの難吸収性薬物の吸収の促進（制御）に用いることができる。

【0012】本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の代表的な組成は次の通りである：

難吸収性薬物、その塩又はその誘導体	0.5～50.0w/v%
L-アルギニンまたは	3.0～7.0w/v%
ポリ-L-アルギニンまたは	0.5～2.0w/v%
ポリ-L-アルギニン塩酸塩または硫酸塩	0.5～2.0w/v%
生理食塩液または緩衝液	43.0～99.0w/v%

医療用の散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、マイクロスフィア、マイクロカプセル、ナノスフィア、ナノカプセルの基剤組成として用いることができる。このとき、本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の生理食塩液または緩衝液は、必ずしも加える必要はない。

【0016】

【発明の実施の形態】次いで、以下の実施例を参照して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】表1に示される組成で、難吸収性のモデル薬物（物質）として、フルオロセインイソチオシアネートデキストラン（以下FITC-dextranと記載、分子量：4,400）を用い、これを本発明経粘膜吸収促進剤であるアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を溶解させた生理食塩液に加え、調製した。

【0018】

【表1】

	本発明 組成物 処方1	本発明 組成物 処方2	比較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
L-アルギニン	5	10	0	0
FITC-dextran	20	20	20	0.25
生理食塩液	75	70	80	99.75

【0019】ウイスター ラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50μlをチューブつきのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。経時的に鼻腔粘膜から吸収されたFITC-dextranの血中濃度を測定した。また、生物学

的利用率を求めるため、10分の1量のFITC-dextranの生理食塩液を静脈より400μl投与した。結果を表2に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表3に示す。

【0020】

【表2】

血中濃度(μg/ml)

時間(分)	本発明 組成物 処方1	本発明 組成物 処方2	比較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
1	0.032	0.028	0.055	42.128
5	0.030	0.063	0.198	15.562
10	—	—	0.367	8.319
15	0.156	0.193	—	—
20	—	—	0.520	4.497
30	0.326	0.361	0.673	3.259
45	—	—	0.699	2.121
60	0.437	0.638	0.747	1.465
90	—	—	0.727	0.796
120	0.914	0.997	0.666	0.453
180	1.402	1.717	0.671	0.166
240	1.694	2.240	0.528	0.097
300	1.994	2.176	0.567	0.045
360	1.829	2.083	0.471	0.039
420	1.558	1.800	—	—
480	1.314	1.613	—	—
540	1.249	1.286	—	—

【0021】

【表3】

	C _{max} * (μg/ml)	T _{max} ** (分)	AUC*** (μg/ml・分)	F**** (%)
本発明組成物処方1	1.994	300	711.7	15.6
本発明組成物処方2	2.240	240	834.4	18.3
比較組成物処方1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方1	—	—	455.3	—

* : 最高血中濃度

** : 最高血中濃度到達時間

*** : 血中濃度一時間曲線下面積。血中濃度一時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

**** : 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

$$\text{生物学的利用率} (\%) = \frac{\text{本発明組成物処方または比較組成物処方1のAUC}}{(\text{静脈内投与処方1のAUC} \times 10)} \times 100$$

【0022】表2及び表3に示される結果から明らかのように、L-アルギニンを含む本発明組成物処方1及び2は、L-アルギニンを含まない比較組成物処方1よりもFITC-dextranの血中濃度は高くなり、それは試験時間540分まで持続し、優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。加えて、本発明組成物処方によるFITC-dex

tranの血中濃度一時間曲線下面積（AUC）または生物学的利用率（F）は、比較組成物処方1によるFITC-dextranのAUCまたはFの3倍前後増加し、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0023】

【表4】

	本発明組成物 処方3	本発明組成物 処方4	本発明組成物 処方5	比較組成物 処方1	静脈内投与組成物 処方1
ポリ-L-アルギニン (分子量: 8,900)	0.5	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

【0024】ウイスター ラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50μlをチューブつきのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。経時的に鼻腔粘膜から吸収されたFITC-dextranの血中濃度を測定した。また、生物学

的利用率を求めるため、10分の1量のFITC-dextranの生理食塩液を静脈より400μl投与した。結果を表5に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表6に示す。

【0025】

【表5】

時間(分)	血中濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	本発明組成物 処方3	本発明組成物 処方4	本発明組成物 処方5	比較組成物 処方1	静脈内投与組成物 処方1
1	0. 028	0. 015	0. 049	0. 055	42. 128
5	0. 080	0. 044	0. 140	0. 198	16. 562
10	—	—	—	0. 367	8. 319
15	0. 233	0. 323	1. 001	—	—
20	—	—	—	0. 520	4. 497
30	1. 585	2. 125	4. 940	0. 673	3. 259
45	—	—	—	0. 699	2. 121
60	3. 183	5. 160	11. 660	0. 747	1. 465
90	—	—	—	0. 727	0. 796
120	3. 673	10. 301	10. 921	0. 666	0. 453
180	3. 086	7. 824	7. 065	0. 671	0. 166
240	2. 097	4. 557	4. 596	0. 528	0. 097
300	1. 300	2. 608	2. 709	0. 567	0. 045
360	0. 922	1. 480	1. 686	0. 471	0. 039
420	0. 699	0. 977	1. 058	—	—
480	0. 575	0. 667	0. 751	—	—
540	0. 479	0. 582	0. 629	—	—

【0026】

【表6】

	C _{max} *	T _{max} **	AUC***	F****
本発明組成物処方3	3. 673	120	937. 9	20. 6
本発明組成物処方4	10. 301	120	2006. 7	44. 1
本発明組成物処方5	11. 660	60	2395. 5	52. 6
比較組成物処方1	0. 747	60	292. 6	6. 4
静脈内投与処方1	—	—	455. 3	—

*: 最高血中濃度

**: 最高血中濃度到達時間

***: 血中濃度一時間曲線下面積。血中濃度一時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

****: 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

$$\text{生物学的利用率} (\%) = \frac{\text{本発明組成物処方または比較組成物処方1のAUC}}{\text{静脈内投与処方1のAUC} \times 10} \times 100$$

【0027】表5及び表6に示される結果から明らかのように、分子量、8,900のポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物処方3～5は、ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物処方1よりもFITC-dextranの血中濃度は非常に高くなり、優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。加えて、本発明組成物処方3～5によるFITC-d

extranの血中濃度一時間曲線下面積(AUC)または生物学的利用率(F)は、比較組成物処方1によるFITC-dextranのAUCまたはFの3. 5倍～8. 5増加し、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0028】

【表7】

	本発明組成物 処方6	本発明組成物 処方7	本発明組成物 処方8	比較組成物 処方1	静脈内投与組成物 処方1
ポリ-L-アルギニン (分子量: 45,500)	0.6	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

【0029】ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外

科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、 $50\mu\text{l}$ をチューブつきのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。経時に鼻腔粘膜から吸収されたFITC-dextranの血中濃度を測定した。また、生物学的利用率を求めるため、10分の1量のFITC-dextranの

生理食塩液を静脈より $400\mu\text{l}$ 投与した。結果を表8に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表9に示す。

【0030】

【表8】

時間(分)	血中濃度($\mu\text{g/ml}$)				
	本発明組成物 処方6	本発明組成物 処方7	本発明組成物 処方8	比較組成物 処方1	静脈内投与組成物 処方1
1	0.036	0.050	0.313	0.055	42.128
5	0.209	0.246	0.129	0.198	15.562
10	—	—	—	0.367	8.319
15	2.227	2.442	1.589	—	—
20	—	—	—	0.520	4.437
30	8.690	7.515	5.488	0.673	3.259
45	—	—	—	0.699	2.121
60	15.918	17.354	17.917	0.747	1.465
90	—	—	—	0.727	0.795
120	12.916	14.662	17.263	0.666	0.453
180	8.070	9.668	11.807	0.671	0.166
240	4.113	6.548	8.095	0.528	0.097
300	2.375	3.971	5.190	0.567	0.045
360	1.459	2.370	3.542	0.471	0.039
420	0.897	1.454	2.378	—	—
480	0.573	0.917	1.869	—	—
540	0.462	0.744	1.381	—	—

【0031】

【表9】

	C _{max} *	T _{max} **	AUC***	F****
	($\mu\text{g/ml}$)	(分)	($\mu\text{g}\cdot\text{ml}\cdot\text{分}$)	(%)
本発明組成物処方6	15.918	60	2785.3	61.2
本発明組成物処方7	17.354	60	3380.1	72.3
本発明組成物処方8	17.917	60	3999.8	87.8
比較組成物処方1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方1	—	—	455.3	—

*:最高血中濃度

**:最高血中濃度到達時間

***: 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

****: 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

$$\text{生物学的利用率} (\%) = \frac{\text{本発明組成物処方6または比較組成物処方1のAUC}}{(\text{静脈内投与処方1のAUC} \times 10) \times 100} + 1$$

【0032】表8及び表9に示される結果から明らかのように、分子量、45,500のポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物処方6～8は、ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物処方1よりもFITC-dextranの血中濃度は著しく高くなり、非常に優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。加えて、本発明組成物処方6～8によ

るFITC-dextranの血中濃度-時間曲線下面積(AUC)または生物学的利用率(F)は、比較組成物処方1によるFITC-dextranのAUCまたはFの10倍～14倍増加し、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0033】

【表10】

【0037】表11及び表12に示される結果から明らかのように、分子量、92,000のポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物処方9～11は、ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物処方1よりもFITC-dextranの血中濃度は非常に高くなり、非常に優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。加えて、本発明組成物処方9～11によるFITC-dextranの血中濃度一時間曲線下面積（AUC）または生物学的利用率（F）は、比較組成物処方1によるFITC-dextranのAUCまたはFの13倍～

16倍増加し、処方11においては、Fは90%以上となっており、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0038】

【発明の効果】以上述べた説明から明らかなように、本発明の組成物において添加剤としてアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加したものは、様々な難吸収性薬物に対して高い粘膜吸収性を示す。

フロントページの続き

(72)発明者 宮本 操
千葉県浦安市舞浜3丁目2番15号

(72)発明者 小林 晃二
埼玉県川口市元郷5丁目3番20号

	本発明組成物 処方6	本発明組成物 処方7	本発明組成物 処方8	比較組成物 処方1	静脈内投与組成物 処方1
ポリ-L-アルギニン (分子量: 92,000)	0.6	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

【0034】ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するよう外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50μlをチューブつきのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。経時に鼻腔粘膜から吸収されたFITC-dextranの血中濃度を測定した。また、生物学

的利用率を求めるため、10分の1量のFITC-dextranの生理食塩液を静脈より400μl投与した。結果を表1-1に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表1-2に示す。

【0035】
【表1-1】

時間(分)	血中濃度(μg/ml)				
	本発明組成物 処方9	本発明組成物 処方10	本発明組成物 処方11	比較組成物 処方1	静脈内投与組成物 処方1
1	0.040	0.065	0.026	0.055	42.128
5	0.347	0.369	0.189	0.198	15.562
10	—	—	—	0.367	8.319
15	2.560	2.516	1.340	—	—
20	—	—	—	0.520	4.497
30	9.252	10.676	4.433	0.673	3.259
45	—	—	—	0.699	2.121
60	17.338	18.934	14.980	0.747	1.465
90	—	—	—	0.727	0.796
120	14.632	14.170	19.157	0.666	0.453
180	10.676	10.920	13.269	0.671	0.166
240	6.371	8.039	9.356	0.528	0.097
300	4.035	5.626	6.557	0.567	0.045
360	2.621	3.918	4.249	0.471	0.039
420	2.055	2.644	2.916	—	—
480	1.613	1.994	1.961	—	—
540	1.434	1.455	1.428	—	—

【0036】

【表1-2】

	Cmax*	Tmax**	AUC***	F****
本発明組成物処方9	17.338	60	3586.1	78.8
本発明組成物処方10	18.934	60	4003.2	87.9
本発明組成物処方11	19.157	120	4282.7	94.1
比較組成物処方1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方1	—	—	455.3	—

*: 最高血中濃度

**: 最高血中濃度到達時間

***: 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

****: 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率(%) = 本発明組成物処方または比較組成物処方1のAUC

÷ (静脈内投与処方1のAUC × 10) × 100